

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 722 501
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)
(21) N° d'enregistrement national : 94 08713
(51) Int Cl⁶ : C 07 D 487/04, A 61 K 31/445(C 07 D 487/04, 233:64,
235:00)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 13.07.94.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME
— FR.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 19.01.96 Bulletin 96/03.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

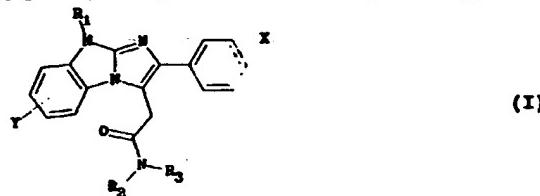
(72) Inventeur(s) : GEORGE PASCAL, DE PERETTI
DANIELLE, SEVRIN MIREILLE et SCHMITT JEAN PAUL.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : SYNTHELABO.

(54) DERIVES DE 9H-HIMAZO(1,2-A)BENZIMIDAZOLE-3-ACETAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

(57) Composé répondant à la formule générale (I)



Closes

dans laquelle soit X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle et Y représente un groupe hydroxy ou méthoxy, soit X représente un groupe hydroxy et Y représente un atome d'hydrogène, R₁ représente un groupe méthyle, et R₂ et R₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

Application en thérapeutique.

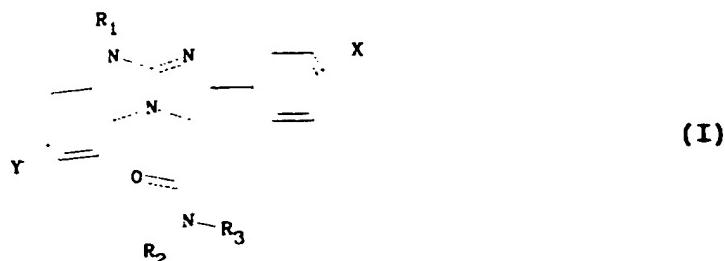
FR 2 722 501 - A1



La présente invention a pour objet des dérivés de 9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole-3-acétamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale
(I)

10



dans laquelle

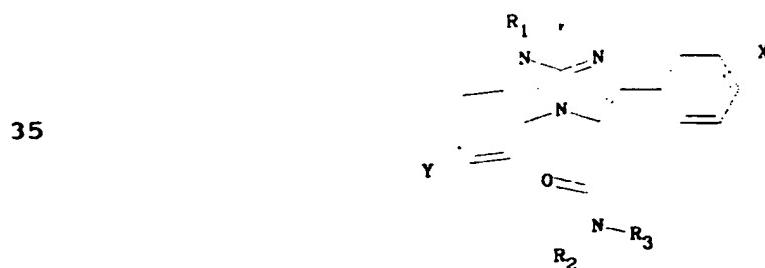
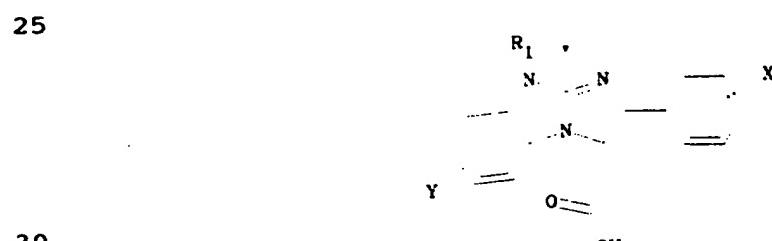
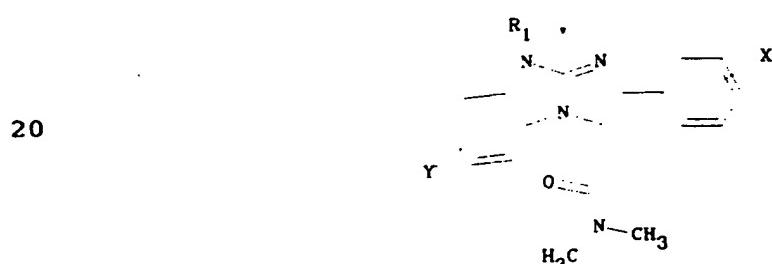
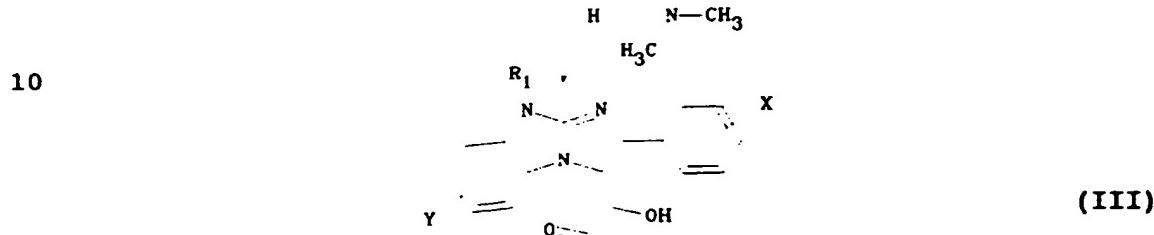
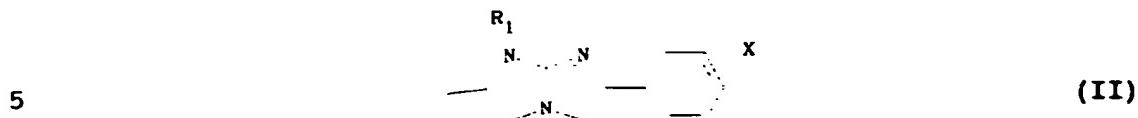
- soit X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un
15 groupe méthyle et Y représente un groupe hydroxy ou méthoxy,
soit X représente un groupe hydroxy et Y représente un atome
d'hydrogène,
R₁ représente un groupe méthyle, et
R₂ et R₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,
20 un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

Les composés de l'invention peuvent se présenter à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

- 25 Les composés de formule générale (I) dans laquelle Y représente un groupe méthoxy sont prévus par la formule générale décrite dans la demande de brevet EP-0607076 ; toutefois aucun d'entre eux n'y est spécifiquement décrit.
- 30 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon un procédé illustré par le schéma qui suit.

On fait réagir un dérivé de 9*H*-imidazo[1,2,-*a*]benzimidazole de formule générale (II) (dans laquelle soit X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle et Y représente un groupe méthoxy, soit X représente un groupe méthoxy et Y représente un atome d'hydrogène, et R₁ est tel que défini ci-dessus) avec le *N,N*-diméthylglyoxamide (que

Schéma



l'on prépare *in situ* au moyen de 2,2-diéthoxy-*N,N*-diméthyl-acétamide, comme décrit dans la demande de brevet EP-251859) dans un solvant protique tel que l'acide acétique à une température de 20 à 80°C.

- 5 On traite ensuite le dérivé d' α -hydroxyacétamide de formule générale (III) avec un polyhalogénure d'acide sulfurique ou phosphorique, par exemple le chlorure de thionyle ou l'oxychlorure de phosphore, ou tout autre agent équivalent, dans un solvant inerte, par exemple un solvant chloré ou éthétré tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 20 à 80°C, pour former le dérivé de α -halogénoacétamide correspondant, puis on fait réagir ce dernier soit avec un agent réducteur tel qu'un hydrure alcalin simple ou complexe, par exemple le borohydrure de sodium ou de potassium, dans un solvant protique, par exemple un alcool aliphatique tel que le méthanol ou l'éthanol, ou dans un solvant inerte miscible à l'eau, par exemple le dioxane ou le tétrahydrofurane, à une température de -40 à 40°C, soit avec un agent réducteur tel qu'un hyposulfite ou un dithionite alcalin, par exemple l'hyposulfite ou le dithionite de sodium, ou encore avec l'hydroxyméthylsulfoxylate de sodium (Rongalite®), dans un solvant inerte, par exemple un solvant chloré tel que le dichlorométhane, éventuellement en présence d'un cosolvant inerte miscible à l'eau, par exemple le *N,N*-diméthylformamide ou la *N*-méthylpyrrolidone, à une température de 20 à 40°C.

On obtient ainsi un dérivé de *N,N*-diméthylacétamide de formule générale (Ia), qui correspond à la formule générale (I) lorsque soit X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle et Y représente un groupe méthoxy, soit X représente un groupe méthoxy et Y représente un atome d'hydrogène, et R₂ et R₃ représentent chacun un groupe méthyle.

- 35 Si on désire préparer un composé de formule générale (I) dans laquelle R₂ et R₃ ne représentent pas chacun un groupe méthyle, on transforme le composé de formule générale (Ia) en acide de formule générale (IV), par hydrolyse au moyen d'une base forte, par exemple la soude ou la potasse, dans un

solvant protique, par exemple l'éthanol ou le 2-méthoxyéthanol, en présence d'eau.

On fait ensuite réagir l'acide de formule générale (IV) avec
5 le *N,N'*-carbonyldiimidazole, dans un solvant inert, par
exemple un solvant chloré ou éthéral tel que le dichloro-
méthane ou le tétrahydrofurane, à une température de 20 à
50°C, pour obtenir l'imidazolide correspondant, et finalement
10 on traite ce dernier avec une amine de formule générale HNR₂R₃
(dans laquelle R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus) à une
température de 0 à 25°C.

Si l'on veut préparer un composé de formule générale (I) dans
laquelle X ou Y représente un groupe hydroxy, on traite un
15 composé, dans la formule (I) duquel X ou Y représente un
groupe méthoxy, avec un agent tel que le tribromure de bore,
dans un solvant inert tel que le dichlorométhane.

Les composés de formules générales (III) et (IV) sont nou-
20 veaux et font partie de l'invention, à titre d'intermédiaires
de synthèse du procédé illustré par le schéma qui précède.

Les dérivés de formule générale (II) peuvent être préparés
selon toute méthode décrite dans la littérature, par exemple
25 dans *J. Het. Chem.*, 2, 287 (1965), *Khim. Geterosikl. Soedin.*
133 (1967), *J. Med. Chem.*, 15, 923 (1972).

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de
quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémen-
30 taires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les struc-
tures des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des
exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau 1
35 donné plus loin.

Exemple 1 (composé N° 7)

6-Méthoxy-*N,N*,9-triméthyl-2-(4-méthylphényl)-9*H*-imidazo[1,2-a]benzimidazole-3-acétamide.

5 1.1 α -hydroxy-6-méthoxy-*N,N*,9-triméthyl-2-(4-méthylphényl)-9*H*-imidazo[1,2-a]benzimidazole-3-acétamide.

On dissout 27,86 g (0,159 mole) de 2,2-diéthoxy-*N,N*-diméthyl acétamide et 3,5 ml (0,042 mole) d'acide chlorydrique concentré dans 150 ml d'acide acétique et on agite le mélange à

- 10 40°C pendant 1h. On y ajoute ensuite 13,4 g (0,159 mole) d'acétate de sodium, et on agite pendant 15 à 20 min, puis on ajoute une suspension de 15,42 g (0,053 mole) de 6-méthoxy-9-méthyl-2-(4-méthylphényl)-9*H*-imidazo[1,2-a]benzimidazole dans 100 ml d'acide acétique. On agite le mélange pendant 7h à
 15 40°C, on évapore le solvant sous pression réduite à une température de 40°C, on reprend le résidu par 300 ml d'eau glacée et 250 ml de dichlorométhane, on alcalinise au moyen d'hydroxyde de sodium, on sépare l'insoluble par filtration, on le lave au dichlorométhane. On décante le filtrat, on
 20 sèche la phase organique sur sulfate de sodium. On obtient 12,9 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.2. 6-Méthoxy-*N,N*,9-triméthyl-2-(4-méthylphényl)-9*H*-imidazo[1,2-a]benzimidazole-3-acétamide.

On traite 12,61 g (0,032 mole) de α -hydroxy-6-méthoxy-*N,N*,9-triméthyl-2-(4-méthylphényl)-9*H*-imidazo[1,2-a]benzimidazole-3-acétamide avec 40 ml de chlorure de thionyle et on agite le mélange pendant 5h.

- 30 On évapore l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite, on reprend le résidu avec du toluène et on évapore ce dernier. On dissout le résidu dans 300 ml de dichlorométhane, on ajoute 40 g de Rongalite® et on agite le mélange pendant 48h. On élimine l'insoluble par filtration, on lave
 35 le filtrat au bicarbonate de sodium puis à l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium puis on la concentre. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 96/4 de dichlorométhane/-méthanol.

On obtient 4,97 g de composé dont on prélève un échantillon de 2,4 g afin de le recristalliser dans le méthanol. Après séchage on obtient 1,96 g de produit.

Point de fusion : 183,4-184,6°C.

5

Exemple 2 (composé N° 8)

6-hydroxy-*N,N,9*-triméthyl-2-(4-méthylphényl)-9*H*-imidazo[1,2-a]benzimidazole-3-acétamide.

10

A une solution de 1 g (0,00265 mole) de 6-méthoxy-*N,N,9*-triméthyl-2-(4-méthylphényl)-9*H*-imidazo[1,2-a]benzimidazole-3-acétamide dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute, à -78°C, 9 ml (0,009 mole) de tribromure de bore en solution 1M dans le dichlorométhane.

On agite le mélange réactionnel pendant 18 h à 20°C, puis on le verse dans un mélange d'eau et de glace. On le neutralise par addition d'une solution de bicarbonate de sodium, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on la sèche sur sulfate de sodium puis on la concentre. On obtient 0,92 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 94/4/2 de chloroforme/méthanol/acétone, et on reprend le résidu dans le pentane. On obtient 0,3 g de produit.

25 Point de fusion : 268,6-269,9°C.

Exemple 3 (composé N° 5)

6-Méthoxy-*N,9*-diméthyl-2-(4-méthylphényl)-9*H*-imidazo[1,2-a]-benzimidazole-3-acétamide.

30

3.1. Acide 6-méthoxy-9-méthyl-2-(4-méthylphényl)-9*H*-imidazo[1,2-a]benzimidazole-3-acétique.

On dissout 3,5 g (0,01 mole) de 6-méthoxy-*N,N,9*-triméthyl-2-(4-méthylphényl)-9*H*-imidazo[1,2-a]benzimidazole-3-acétamide dans 80 ml de 2-méthoxyméthanol, on y ajoute 10 g d'hydroxyde de potassium et 20 ml d'eau.

On agite le mélange réactionnel pendant 4h au reflux, on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu à l'eau et à l'acide acétique (pH = 5), et on isole un

précipité que l'on sèche sous pression réduite.

On obtient 2,93 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Point de fusion : 134°C (décomposition).

5

3.2. 6-Méthoxy-N,9-diméthyl-2-(4-méthylphényl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazole-3-acétamide.

On prépare une suspension de 2,85 g (0,008 mole) d'acide 6-méthoxy-9-méthyl-2-(4-méthylphényl)9H-imidazo[1,2-a]benzimidazole-3-acétique dans 100 ml de tétrahydrofurane sec, on y ajoute 3 g de N,N-carbonyldiimidazole et on agite à 20°C pendant 24h.

On traite la solution obtenue par un excès de méthylamine gazeuse sèche et on l'agit pendant 8h.

15 On évapore le solvant sous pression réduite, on traite le résidu par de l'eau, on sépare l'insoluble par filtration, on le lave à l'eau puis on le sèche.

On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 91/9 de dichlorométhane/méthanol. On 20 évapore l'éluant sur pression réduite et on rince le résidu avec du pentane.

On obtient 0,82 g de solide.

Point de fusion : 243,6-245°C.

25 Exemple 4 (composé N° 6)

6-Hydroxy-N,9-diméthyl-2-(4-méthylphényl)-9H-imidazo[1,2-a]-benzimidazole-3-acétamide.

A une solution de 1,6 g (0,003 mole) de 6-méthoxy-N,9-diméthyl-2-(4-méthylphényl)-9H-imidazo[1,2-a]benzimidazole-3-acétamide dans 60 ml de dichlorométhane, on ajoute, à -78°C, 12 ml (0,012 mole) de tribromure de bore en solution 1M dans le dichlorométhane.

35 On agite le mélange réactionnel à 20°C pendant 8h puis on le verse dans un mélange d'eau et de glace. On acidifie (pH = 6) par l'acide acétique. On évapore sous pression réduite, on met en solution dans un mélange 50/50 de chloroforme/méthanol puis on ajoute de l'eau.

On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on l'éva-

pore sous pression réduite, et on purifie le résidu sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 93/7 de dichlorométhane/méthanol, et on recristallise le résidu dans l'éthanol.

- 5 On obtient 0,8 g de produit.

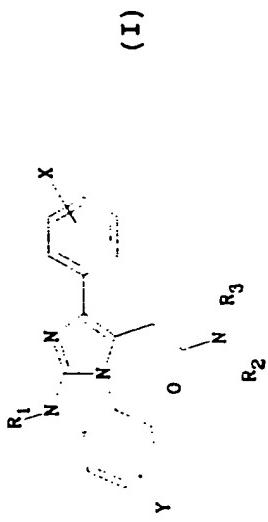
Point de fusion : 271,2-272,3°C.

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de formule
10 générale (I).

Dans la colonne "Sel", "--" désigne un composé à l'état de base.

- 15 Dans la colonne "F (°C)", "(d)" désigne une température de fusion avec décomposition.

Tableau 1



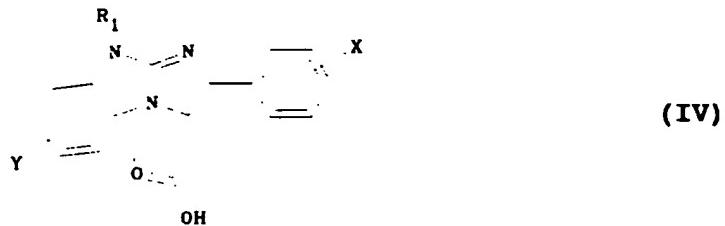
N°	X	Y	R ₁	R ₂	R ₃	S _{el}	F (°C)	
							256, 2-256, 8	>280 (d)
1	H	6-OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	-	256, 2-256, 8	
2	H	6-OH	CH ₃	H	CH ₃	-	>280	(d)
3	H	6-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	185, 5-187	
4	H	6-OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	252-254	(d)
5	4-CH ₃	6-OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	-	243, 6-245	
6	4-CH ₃	6-OH	CH ₃	H	CH ₃	-	271, 2-272, 3	
7	4-CH ₃	6-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	183, 4-184, 6	
8	4-CH ₃	6-OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	268, 6-269, 9	
9	4-OH	H	CH ₃	H	CH ₃	-	232-236	

Le tableau 2 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de formule générale (IV), intermédiaires dans le procédé de préparation. Tous les composés sont à l'état de bases.

5

Tableau 2

10



N°	X	Y	R ₁	F (°C)
1'	H	6-OCH ₃	CH ₃	150
2'	CH ₃	6-OCH ₃	CH ₃	134 (d)

Dans la colonne "F (°C)", "(d)" désigne une température de fusion avec décomposition.

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

Etude des liaisons membranaires vis-à-vis des récepteurs ω_1 , (benzodiazépiniques de type 1) et ω_2 , (benzodiazépiniques de type 2).

L'affinité des composés pour les récepteurs ω_1 du cervelet et ω_2 de la moëlle épinière a été déterminée selon une variante de la méthode décrite par S. Z. Langer et S. Arbilla dans *Fund. Clin. Pharmacol.*, 2, 159-170 (1988), avec utilisation de ^3H -flumazenil au lieu de ^3H -diazepam comme radioligand. On homogénéise le tissu du cervelet ou de la moëlle épinière pendant 60 s dans 120 ou 30 volumes, respectivement, de tampon glacé (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl) puis, après dilution à 1/3, on fait incuber la suspension avec du ^3H -flumazenil (activité spécifique 78 Ci/mmol, New England Nuclear) à une concentration de 1 nM et avec les composés de l'invention à différentes concentrations, dans un volume final de 525 µl. Après 30 minutes d'incubation à 0°C on filtre les échantillons sous vide sur des filtres Whatman GF/B® et on les lave immédiatement avec du tampon glacé. La liaison spécifique du ^3H -flumazenil est déterminée en présence de diazepam 1 µM non marqué. On analyse les données selon les méthodes usuelles et on calcule la concentration CI_{50} , concentration qui inhibe de 50% la liaison du ^3H -flumazenil. Les CI_{50} des composés de l'invention se situent, dans ces essais, entre 20 et 2000 nM.

15 Etude de l'activité hypnotique.

L'activité sédative ou hypnotique des composés a été déterminée par l'observation de leur action sur l'électrocorticogramme du rat, selon la méthode décrite par H. Depoortere, *Rev. E.E.G. Neurophysiol.*, 10, 3, 207-214 (1980) et par H. Depoortere et M. Decobert, *J. Pharmacol. (Paris)*, 14, 2, 195-265 (1983).

Les produits à étudier ont été administrés par voie intrapéritonéale à doses croissantes. Ils induisent des tracés de sommeil à des doses allant de 0,1 à 30 mg/kg.

Etude de l'activité anxiolytique.

L'activité anxiolytique est évaluée chez le rat dans le test de conflit de prise de boisson, selon la méthode décrite par J. R. Vogel, B. Beer et D. E. Clody dans *Psychopharmacologia* 5 (Berl.), 21, 1-7 (1971).

Après une diète hydrique de 48h, le rat est placé dans une enceinte isolée du bruit et équipée d'une pipette d'eau reliée à un anxiomètre délivrant un léger choc électrique tous les 20 coups de langue. Le nombre de chocs reçus est 10 automatiquement compté pendant 3 minutes, et permet d'évaluer l'activité anxiolytique des composés testés. Les résultats sont exprimés par la dose efficace minimale (DEM), dose qui produit une augmentation significative du nombre de chocs reçus, par rapport au nombre observé chez les animaux 15 témoins.

Les DEM des composés de l'invention se situent, dans cet essai, entre 1 et 50 mg/kg par la voie intrapéritonéale ou orale.

20 Etude de l'activité anticonvulsivante.

Activité vis-à-vis des convulsions maximales induites chez la souris par électrochoc ou par injection de pentétrazol.

Le protocole de cet essai est décrit par E. A. Swinyard et J. H. Woodhead dans *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New 25 York, 111-126 (1982).

30 minutes après administration intrapéritonéale du composé à tester, on note le nombre de souris présentant des convulsions (extensions des pattes arrière), soit immédiatement après application d'un courant électrique (0,4 s, 60 mA, 30 50 Hz) à l'aide d'électrodes transcornéennes, soit pendant les 30 minutes qui suivent l'injection sous-cutanée de pentétrazol (125 mg/kg). Les résultats sont exprimés par la DA₅₀, dose qui protège 50% des animaux, calculée selon la méthode de J. T. Lichtfield et F. Wilcoxon (*J. Pharm. Exp. Ther.*, 96, 35 99-113 (1949)) à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 à 10 souris.

Les DA₅₀ des composés de l'invention se situent, dans cet essai, entre 1 et 100 mg/kg par la voie intrapéritonéale.

Etude de l'activité anticonvulsivante.Activité vis-à-vis des convulsions induites chez la souris par l'isoniazide.

L'activité intrinsèque des composés est déterminée par le
5 temps de latence d'apparition des convulsions induites par
l'administration sous-cutanée d'isoniazide (800 mg/kg) simultanément avec le composé à tester, injecté par voie intrapéritonéale, selon le protocole décrit par G. Perrault,
E. Morel, D. Sanger et B. Zivkovic dans Eur. J. Pharmacol.,
10 156, 189-196 (1988). Les résultats sont exprimés par la DA₅₀, dose qui produit 50% de l'effet maximal, par rapport aux animaux témoins, déterminée à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 à 10 souris.

Les DA₅₀ des composés de l'invention se situent, dans cet
15 essai, entre 1 et 50 mg/kg par la voie intrapéritonéale et, selon les composés, l'effet maximal peut aller jusqu'à 350%.

Les résultats des essais effectués sur les composés de l'invention montrent que, *in vitro*, ils déplacent le ³H-flumazénil
20 de ses sites de liaison spécifiques au niveau du cervelet et de la moëlle épinière ; par conséquent ils présentent une affinité pour les sites ω_1 et ω_2 (benzodiazépiniques de type 1 et de type 2) situés au sein du complexe macromoléculaire GABA_A-sites ω -canal chlorure.

25 *In vivo* ils se comportent comme des agonistes complets ou partiels, vis-à-vis de ces récepteurs.

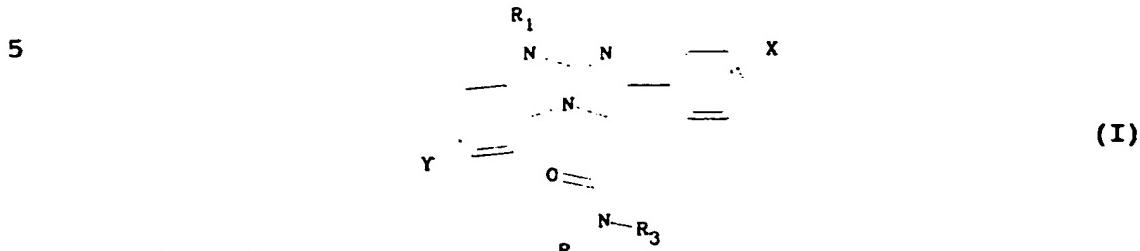
Ils possèdent des propriétés hypnotiques, anxiolytiques et anticonvulsivantes et, par conséquent, peuvent être utilisés pour le traitement d'affections liées aux désordres de la
30 transmission GABAergique, tels que l'anxiété, les troubles du sommeil, l'épilepsie, la spasticité, les contractures musculaires, les troubles cognitifs, les troubles du sevrage vis-à-vis de l'alcoolisme, etc. Enfin, ils peuvent être utilisés dans la prémédication et comme anesthésiques généraux pour
35 l'induction et/ou le maintien de l'anesthésie, ou comme anesthésiques locaux, éventuellement associés à d'autres anesthésiques et/ou des myorelaxants et/ou des analgésiques.

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes

galéniques, associés à des excipients appropriés, pour l'administration entérale ou parentérale, par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, solutions ou suspensions buvables ou injectables, suppositoires, etc, dosés pour permettre une administration journalière de 1 à 1000 mg de substance active.

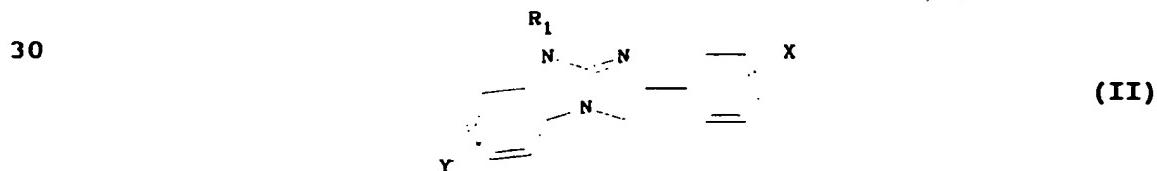
Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I)



- 10 dans laquelle soit X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle et Y représente un groupe hydroxy ou méthoxy, soit X représente un groupe hydroxy et Y représente un atome d'hydrogène,
- 15 R₁ représente un groupe méthyle, et R₂ et R₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, à l'état de base ou de sel d'addition.
- 20 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que soit X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle et Y représente un groupe hydroxy, soit X représente un groupe hydroxy et Y représente un atome d'hydrogène.

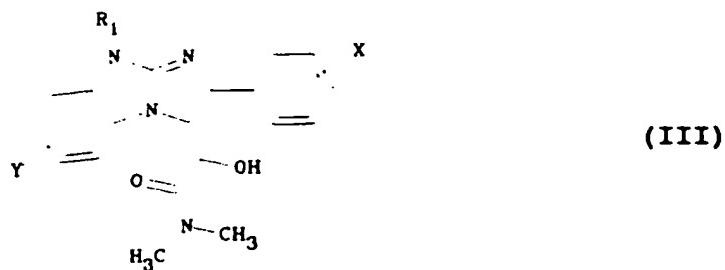
- 25
3. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé de 9H-imidazo[1,2-a]benzimidazole de formule générale (II)



- (dans laquelle soit X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle et Y représente un groupe méthoxy, soit X représente un groupe méthoxy et Y représente un atome d'hydrogène, et R₁ est tel que défini dans la revendication 1) avec le N,N-diméthylglyoxamide, dans un solvant protique, à une température de 20 à 80°C,

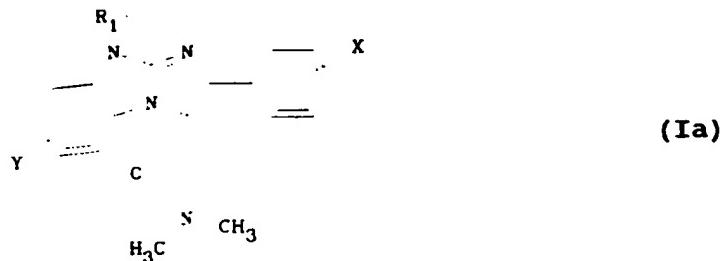
puis on traite le dérivé d' α -hydroxyacétamide ainsi obtenu, de formule générale (III)

5

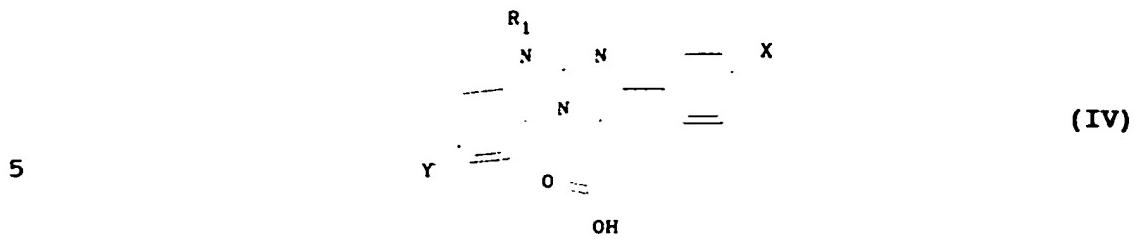


- 10 avec un polyhalogénure d'acide sulfurique ou phosphorique, dans un solvant inerte, à une température de 20 à 80°C, pour former le dérivé de α -halogénoacétamide correspondant, puis on fait réagir ce dernier soit avec un agent réducteur tel qu'un hydrure alcalin simple ou complexe, dans un solvant protique, ou dans un solvant inerte miscible à l'eau, à une température de -40 à 40°C, soit avec un agent réducteur tel qu'un hyposulfite ou un dithionite alcalin, ou encore avec l'hydroxyméthylsulfonylate de sodium, dans un solvant inerte, éventuellement en présence d'un cosolvant inerte miscible à l'eau, à une température de 20 à 40°C, pour obtenir un dérivé de *N,N*-diméthylacétamide de formule générale (Ia)

25



- 30 qui correspond à la formule générale (I) lorsque soit X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle et Y représente un groupe méthoxy, soit X représente un groupe méthoxy et Y représente un atome d'hydrogène, et R₂ et R₃ représentent chacun un groupe méthyle, puis, 35 si on désire préparer un composé de formule générale (I) dans laquelle R₂ et R₃ ne représentent pas chacun un groupe méthyle, on transforme le composé de formule générale (Ia) en acide de formule générale (IV)



par hydrolyse au moyen d'une base forte, dans un solvant protique, en présence d'eau,

- 10 puis on fait réagir l'acide de formule générale (IV) avec le *N,N'*-carbonyldiimidazole, dans un solvant inerte, à une température de 20 à 50°C, pour obtenir l'imidazolide correspondant, et on traite ce dernier avec une amine de formule générale HNR₂R₃, (dans laquelle R₂ et R₃ sont tels que définis
 15 dans la revendication 1) à une température de 0 à 25°C, et finalement, si l'on veut préparer un composé de formule générale (I) dans laquelle X ou Y représente un groupe hydroxy, on traite un composé, dans la formule (I) duquel X ou Y représente un groupe méthoxy, avec le tribromure de
 20 bore.

4. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1 ou 2.

- 25 5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 ou 2, associé à un excipient.

- 30 6. Composé de formule générale (IV) telle que définie dans la revendication 2, à titre d'intermédiaire nécessaire dans le procédé selon la revendication 2.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2722501

N° d'enregistrement
nationalFA 501515
FR 9408713

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
A	EP-A-0 172 097 (SYNTHELABO) 19 Février 1986 * page 14, ligne 21 - ligne 32; revendication 1 *	1,5
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CLs)		
C07D A61K		
2	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
	16 Mars 1995	Alfaro Faus, I
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul	I : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général	D : cité dans la demande	
O : divulgarion non-écrite	I : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire	& : membre de la même famille, document correspondant	